Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. *Rudolf Staehelin*

Ueber das multiple Myelom

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Rudolf Schuppli
von Oberwil-Gachnang (Thurgau)

1939
Druck von Ernst Ganzmann-Hofer, Basel
Laufenstraße 18

Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. *Rudolf Staehelin*

Ueber das multiple Myelom

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Rudolf Schuppli
von Oberwil-Gachnang (Thurgau)

1939
Druck von Ernst Ganzmann-Hofer, Basel
Laufenstraße 18

Meinen Eltern

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor *Rudolf Staehelin*.
Tag der Promotion 23. Dezember 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
69. Jahrgang 1939, Nr. 19, Seite 434

Die Zahl der in den letzten Jahren erschienenen Publikationen über das multiple Myelom ist außerordentlich groß. Wohl die meisten Fälle, zumal wenn sie schon zu Lebzeiten erkannt worden sind, wurden mit ausführlichen Krankengeschichten publiziert. Trotzdem hat man bis heute keinen klaren Einblick in das Wesen dieser Krankheit gewonnen. Immerhin ist durch die neuen Erkenntnisse der Hyperproteinämie, der Veränderung der Seroreaktionen und der Sternalpunktion die Diagnostik so verfeinert worden, daß heute die Krankheit auch in Fällen, wo nur wenig Symptome von seiten des Knochenmarks und der Knochen vorliegen, sicher erkannt werden kann. Das hat zur Folge, daß das multiple Myelom viel häufiger gefunden wird (*Magnus-Levy*, *Spiller* und *Revetas*). Im nachfolgenden soll über einen Fall von multiplem Myelom berichtet werden. Bei ihm traten die eigentlichen myelomatösen Veränderungen zurück gegenüber den Folgen einer Rückenmarkskompression durch Zusammenbruch eines Wirbels, in dem sich ein großer Myelomknoten entwickelt hatte. Die Diagnose konnte nur auf Grund der klinischen Befunde einwandfrei gesichert werden. Bei der Autopsie konnte erst mit der mikroskopischen Untersuchung der Knochen die Diagnose gestellt werden.

I. *Anamnese.* 42jähr. Mann; abgesehen von leichten rheumatischen Schmerzen im Rücken vollkommen gesund bis März 1936. Damals traten plötzlich Nierenkoliken auf, verursacht durch einen in den Blasenausgang eingeklemmten Stein. Während einer 10tägigen Anurie stieg die Blase bis zur Nabelhöhe an. Der Stein löste sich dann spontan mit stärkerer Blutung, worauf Pat. wieder beschwerdefrei war. Am 9. November 1936 traten unvermittelt starke Schmerzen zwischen den Schulterblättern auf mit Lähmung der Arme. Zwei Tage später nahmen plötzlich auch das Gefühl und die Kraft der Beine ab. Zu gleicher Zeit kehrte die Beweglichkeit der Arme wieder zurück, und die Schmerzen hörten daselbst auf. Blasen- und Mastdarmlähmung. Abendliche Temperatursteigerungen bis 38,5°. Am 25. November Einweisung in die Basler Medizinische Klinik mit der Diagnose Myelitis transversalis.

II. *Status am 25. November 1936.* Großer, gutgenährter Mann. Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend grau-blaß. Urinöser Mundgeruch. Temperatur 37,6°. Kopf frei beweglich; beim Prüfen auf Nackensteifigkeit Schmerzen in der Sternalgegend. Augen normal. Schilddrüse vergrößert, weich. Wirbelsäule physiologisch gekrümmt, leichter Druck- und Stau-

chungsschmerz über dem 3.—5. Thorakalwirbel. Lungen und Herz normal. Puls 108. Blutdruck 155/80 mm Hg. Leber und Milz nicht vergrößert. Kuppe der Harnblase reicht bis zum Nabel. Arme normal. Beine: Beweglichkeit nur in den kurzen Fußmuskeln möglich. In der rechten Glutäusgegend beginnender Dekubitus. Beidseits Dauerbabinski und fehlender Plantarreflex. Die übrigen Reflexe normal, ohne Seitenunterschiede. Sensibilität an beiden Beinen aufgehoben.

III. *Verlauf und Befunde.* Die Symptome von seiten des geschädigten Rückenmarkes standen derart im Vordergrund und die eigentlichen Symptome des Myeloms, die Knochenschmerzen (Sternum und Wirbelsäule) waren so geringfügig, daß die Diagnose toxisch-infektiöse Myelitis transversalis zunächst am wahrscheinlichsten schien. Die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule und die Lumbalpunktion führten zu einer ganz anderen Diagnose: die auffallend fleckige Struktur und beträchtliche Höhenverminderung des 5. Brustwirbels ließen am ehesten an eine Rückenmarkskompression denken. Zur Entlastung wurde Pat. flach gelagert. Die Kompressionserscheinungen besserten sich dadurch. Pat. war wieder imstande spontan Wasser zu lösen, wenn auch in der Blase stets ein Resturin von 100 ccm zurückblieb. Als Ursache für die Wirbelveränderung kam eine tuberkulöse Spondylitis kaum in Frage, da nie Schmerzen vorausgegangen waren. Auf die richtige Diagnose führte erst die refraktometrische Serumuntersuchung, die den abnorm hohen Wert von 13% ergab, zugleich mit der besonders stark flockenden Takata-Reaktion, der Eigenhemmung bei der Wassermannschen Reaktion und der sehr hohen Senkungsreaktion. Bei der daraufhin unternommenen Röntgenuntersuchung des ganzen Skelettes konnten in den Schädelknochen rundliche Aufhellungen gefunden werden, und die Sternalpunktion bestätigte die Diagnose multiples Myelom. War mit dieser Feststellung die Prognose ohnehin infaust, so erwiesen sich auch die Schäden, die durch die Kompression des Rückenmarks entstanden waren, als sehr schwere (Cystopyelonephritis, Dekubitus). Unmittelbare Todesursache war eine kruppöse Pneumonie (2. Januar 1937).

Befunde:

a) *Blut* (am 23. Dezember). Hb. 60%, Erythr. 3,000,000, Färbeindex 1, Leukoz. 10,200, neutroph. Segm. 74%, Stabk. 1%, Eosin. 3,3%, Basoph. 3%, Lympho. 12%, Monoz. 6%, Plasmazellen 0,6%. Gesamteiweiß im Serum 13%. Fraktionen nach *Howe*: Fibrinogen 0,35 g%, Albumin 4,4%, Gesamtglobulin 8,6%, Euglobulin 1,4%, Pseudoglobulin I 5,2%, Pseudoglobulin II 2,0%. Kalzium 9,57 mg%, Bilirubin normal, Diazoreaktion negativ. Keine Autoagglutination. Spez. Gewicht des Serums 1038. Citochol und Kahnsche Reaktion negativ. Formolgelreaktion positiv. Serum trübt sich beim Erwärmen auf 62°. Viskosität nach *Heß* 4,05 bei 18°.

Tabelle

Datum	26. Nov.	28. Nov.	5. Dez.	18. Dez.	28. Dez.
Harnstoff mg	141	130	138	163	277
Reststickstoff mg		90	102	118	168
Blutdruck mm Hg	155/80	155/90		110/50	120/70
Senkungsreaktion 1 St/2 St	135/141		144/148		
Wassermann-Reaktion	Eigenh.	Eigenh.		Eigenh.	
Takata-Reaktion			+ (8)	+ (8)	+ (8)

b) *Sternalpunktat* (22. Dezember). Die Punktion verursachte ungewöhnlich heftige Schmerzen. Die Differenzierung ergab: Myelomzellen

20,8%, Retikulumzellen 3,6%, Erythroblasten 8,2%, Myeloblasten 3,0%, Myelozyten 11,6%, stabk. Neutroph. 8,4%, segm. N. 29,0%, stabk. Eosinoph. 0,8%, segm. E. 1,6%, Basoph. 1,2%, Monozyten 0,4%, Lymphozyten 11,4%, Retikulozyten 20 auf 1000.

c) *Harn.* Kochprobe: opal. Sediment: massenhaft große, grobgranulierte Zylinder, Flocken von Erythrozyten. Eiweiß nach Esbach zwischen 0,2 und 5‰. Bence-Jones Eiweiß vorhanden (erst am 19. Dezember gesucht und gefunden). Es verschwand in den nächsten Tagen völlig, erschien erst wieder 2 Tage vor dem Tode. Das spezifische Gewicht des Urins trotz unterschiedlicher Menge immer zwischen 1009 und 1015.

d) *Liquor* (26. November). Anfangsdruck 24 cm Wasser. Abgelassene Menge 7 ccm. Enddruck 17 cm Wasser. Queckenstedt sehr träge positiv. Zellen 1 im mm^3. Gesamteiweiß 2‰. Nonne opal. Pandy ++++. Goldsol- und Mastixkurven: In allen Gläsern sehr starke Ausfällung, also kein bestimmter Typ.

IV. *Sektionsbericht.* Makroskopisch: Multiple Myelome der Wirbelsäule und des Sternums, sowie des Schädeldaches. Umschriebener starker Abbau des Knochengewebes im Bereich der Brustwirbelsäule infolge starker Entwicklung des Myeloms. Schwere aufsteigende Pyelonephritis bei starker hämorrhagischer Pyelitis. Kruppöse Pneumonie des rechten Unterlappens im Stadium der graugelben Hepatisation.

Mikroskopisch: Die zusammengefallenen Wirbel sind durchsetzt mit gleichmäßigen Zellen, die Plasmazellen ähneln. Die Knochenbälkchen sind stark abgebaut. Niere: starke trübe Schwellung des Parenchyms und streifenförmige Entzündungsherde in der Rinde, z. T. rote und weiße Blutkörperchen in den Kanälchen. In der Bowmanschen Kapsel Blutungen feststellbar. Die Kanälchen enthalten hyaline Massen, die sich nach Mallory teilweise intensiv rot, teilweise blau färben. Leber: Fleckförmige grob- und feintropfige Verfettung, ziemlich starke Stauung. Rückenmark: keine Entzündungsherde, keine Markscheidenausfälle, keine Nervenzelldegenerationen. Amyloidfärbung überall negativ.

Diskussion der Befunde

Rückenmark. Allein mit der Rückenmarkskompression durch den zusammengebrochenen Wirbel können die Lähmungserscheinungen nicht erklärt werden. Bei der Autopsie war der Wirbelkanal nicht eingeengt. Die anfangs beobachtete Armlähmung wäre ohnehin mit dieser Lokalisation nicht erklärt gewesen. Die Läsion hätte bis mindestens C_4 heraufreichen müssen. Es sind nun aber Fälle des multiplen Myeloms (m.M.) beschrieben, bei denen ohne grobmechanische Schädigung des Rückenmarks Lähmungen aufgetreten waren (*Bing, Magnus-Levy*). *Bing* referiert sogar einen Fall, bei dem gar kein m.M. vorlag, sondern lediglich Hyperproteinämie, und wo trotzdem Lähmungen aufgetreten waren. Auch bei unserem Pat. dürfte das Rückenmark krankhaft verändert gewesen sein. Ueber die Art dieser Veränderung sind nur Mutmaßungen möglich. Nach unseren Befunden sind infektiöse Veränderungen ausgeschlossen (*Bing*). Es liegt näher, an Zirkulationsstörungen als Folge der hohen Blutviskosität und daraus resultierende Ernährungsstörungen zu denken.

Knochenmark. Die Streitfrage, ob das m. M. eine Systemerkrankung oder ein Tumor des Knochenmarks sei, kann kaum je eindeutig entschieden werden (*Zadek* und *Lichtenstein*, *Fleischhacker* und *Klima*, *Bauer*, *Spiller* und *Revetas*, *Jores* und *Bruns*, *Nägeli*). Unser Fall ist am ehesten als Systemerkrankung anzusehen, da sich Myelomzellen im ganzen Mark, auch dort, wo es makroskopisch nicht verändert war, fanden. Die Knochen waren zwar teilweise angegriffen, doch war nirgends das Wachstum darüber hinaus in die Umgebung erfolgt, und Metastasen fehlten. Die Myelomzellen des Sternalpunktates stimmen mit den von *Fleischhacker* und *Klima*, *Magnus-Levy*, *Markoff*, *Nägeli*, *Curtze*, *Mills* und *Pritchard*, *Skouge*, *Rohr* und *Hegglin*, *Schulten* beschriebenen Formen überein: Querovale bis polygonale Zellen mit einem Durchmesser von 15—20 mikron. Protoplasma mit May-Grünwald-Giemsa intensiv blau gefärbt, stark vakuolisiert; randständiger Kern ohne perinukleären Hof; reichlich verklumptes Chromatin ohne Radspeichenstruktur. Nur in wenigen Zellen ein Nukleolus.

Nieren. Für die starke Nierenschädigung kann das spärliche Bence-Jones Eiweiß (B.J.E.) nicht verantwortlich gemacht werden. Hierfür muß die Infektion der Niere angeschuldigt werden. *Magnus-Levy*, *Decastello*, *Mainzer*, *Ehrich*, *Spiller* und *Revetas*, *Vuilleumier* sowie *Bauer* haben das klinische Bild der Nephrose beim m.M. beschrieben. Alle heben die Diskordanz zwischen den geringgradigen klinischen Erscheinungen, dem hohen Harnstoffgehalt des Blutes und dem pathologischen Urinbefund (Albuminurie, Zylindrurie) hervor. Auch in unserem Fall fehlten alle subjektiven und objektiven Zeichen von Urämie. Der Blutdruck war trotz guter Herzkraft stets innerhalb der Norm, der Augenhintergrund unverändert. Im Serum waren Eiweiß und Kalzium nicht vermindert, es bestand vielmehr eine Hyperproteinämie. Trotzdem stieg der Blutharnstoff bis auf 277 mg% an, und im Harnzentrifugat waren massenhaft granulierte Zylinder. Es scheint also, daß das klinische Bild der Nierenerkrankung beim m.M. typisch und von der Art der Nierenstörung unabhängig ist. Entspricht doch das klinische Bild unseres Falles, wo eine vorwiegend entzündliche Nierenschädigung vorlag, ganz dem der Fälle mit Nephrose. Es liegt deshalb nahe, die Gleichförmigkeit der Niereninsuffizienz beim m.M. mit einer andern ebenso typischen Veränderung in Zusammenhang zu bringen, mit der Hyperproteinämie. Tatsächlich haben sich für diese Anschauung experimentelle Beweise erbringen lassen. Nach *Fahr* und *Kerkhof* führt bei Tieren die Verminderung des Plasmaeiweißes zu Wasserretention und hochgradigen Oedemen. Das Gegenteil muß dementsprechend bei der Hyperproteinämie des m.M. der Fall sein. Möglicherweise hängt damit auch der merk-

würdige und als pathognomonisch angesehene Befund des niedrigen Blutdrucks bei hohem Harnstoffgehalt des Blutes zusammen.

Blut. Für verschiedene abnorme Eigenschaften des Myelomserums ist der hohe Gehalt an Euglobulin, das zäh und schwerlöslich ist, verantwortlich gemacht worden: Gerinnung beim Inaktivieren, hohe Viskosität, schwache Serumauspressung sowie Bildung gelatineartiger Leichengerinnsel. Folgerichtig war bei unserem Fall, wo die Globulinfraktion in der Hauptsache nicht aus Euglobulin, sondern aus Pseudoglobulin bestand (ähnliche Fälle von *Gros* und *Noothoven van Goor* beschrieben), nichts davon zu beobachten. Beim Inaktivieren gerann das Serum nicht; erst bei 62° koagulierte es. Außerhalb des Körpers verhielt es sich wie normales Serum, es fielen auch keine abnormen Leichengerinnsel auf. Die ausgepreßte Serummenge war normal, hingegen war die Viskosität sehr hoch: 4,05 nach *Heß* bei 18°. Das Euglobulin kann deshalb für die Viskositätsvermehrung allein nicht ausschlaggebend sein, auch der Gesamtglobulinspiegel ist von Bedeutung (*Albers*). Bei Pseudoglobulinvermehrung vermißt man also die meisten Serumveränderungen, die als für das m.M. charakteristisch angegeben werden. Ihr Fehlen spricht also durchaus nicht gegen diese Diagnose. Das vermehrte Pseudoglobulin war vielleicht an der stark positiven Takata-Reaktion mitbeteiligt (*Gros*). Ein niedriger Albumin-Globulin-Quotient war ohnehin vorhanden (0,5), analog andern in der Literatur erwähnten Fällen (*Fleischhacker* und *Klima*, *Gros*, *Noothoven van Goor*, *Jeghers*). Ein Leberschaden konnte klinisch und autoptisch ausgeschlossen werden.

Für eine Reihe anderer Eigentümlichkeiten des Myelomserums genügt es nicht, nur quantitative Veränderungen des Eiweißes verantwortlich zu machen, auch qualitative Aenderungen spielen mit. *Lang* hat festgestellt, daß in einem Fall von B.J. Proteinurie die Zusammensetzung der Serumproteine trotz normalem Albumin-Globulin-Quotienten und normaler Gesamtmenge weitgehend geändert war und sich vor allem durch hohen Tyrosin- und Tryptophan- und niedrigen Histidingehalt auszeichneten. Nach *Glaß* kann bei den Eiweißkörpern das Pufferungsvermögen, die Fähigkeit der Basenfixation sowie die Fällbarkeit (bei der Takata-Reaktion) in pathologischen Zuständen weitgehend von der Norm abweichen. Weiter sprechen die Resultate der chemischen Analysen des B.J.E. für die qualitativen Aenderungen; denn es ist bis jetzt nicht gelungen, die Zusammensetzung des B.J.E. eindeutig festzustellen. Die Variationen der Eiweißkörper beruhen, wie *Glaß* vermutet und *Lang* gezeigt hat, auf einer von der Norm abweichenden Zusammensetzung aus Aminosäuren. Sicherlich finden

sich zwischen normalem Serumeiweiß und B.J.E. als den Extremen Uebergänge (*Mills* und *Pritchard*). Diese qualitativen Aenderungen sind sicher genau so wichtig wie die quantitativen und erklären vielleicht die bekannte Tatsache, daß Myelomkranke bei noch gutem Allgemeinbefinden Infektionen sehr leicht anheimfallen. Vielleicht können die Globuline, die ja als Träger verschiedener Immun- und Abwehrkörper angesehen werden (*Spiegel-Adolf*) in diesen Fällen der abnormen Zusammensetzung wegen ihrer Aufgabe nicht genügen.

Eigenhemmung. Ueber die Häufigkeit der Eigenhemmung beim m.M. gehen die Ansichten auseinander. *Magnus-Levy* fand sie bei 7 Fällen einmal, *Jersild* häufiger. Wir haben die Krankengeschichten der 6 an der Basler medizinischen Klinik seit 1936 beobachteten Myelomfälle daraufhin gesichtet; 3mal ist Eigenhemmung vermerkt. Die Erscheinung kann zwar leicht übersehen werden, weil nach *Jersild* ein sogenanntes Optimum existiert, d. h. nur bei bestimmter Serumverdünnung und bestimmter Temperatur wirkt sich die Hemmung maximal aus. Dieses Hemmungsoptimum liegt oft bei höherer Temperatur und größerer Verdünnung, als sie normalerweise bei der Wassermannschen Reaktion gebraucht werden. Worauf das Phänomen beruht, ist bis jetzt unklar. Doch scheint die Fähigkeit, das Komplement unwirksam zu machen, an gewisse Globuline gebunden zu sein und hängt möglicherweise mit den oben beschriebenen qualitativen Veränderungen zusammen.

Das Bence-Jonessche Eiweiß. Die Feststellung der B.J. Proteinurie war nicht das primäre, mit dem die Diagnose gefestigt wurde, sondern es wurde erst, nachdem andere Symptome das Knochenmarksleiden vermuten ließen, danach gesucht. Der Urin trübte sich schon bei 54° und nicht wie bei gewöhnlicher Albuminurie bei ca. 70°. Die Trübung verschwand bei höherer Temperatur aber nicht, nahm vielmehr oberhalb 70° an Intensität zu. Es mußte also auch gewöhnliches Eiweiß im Harn vorhanden sein.

Ein präziser Nachweis des B.J.E. gelang uns durch folgendes Verfahren. Mit Essigsäure wurde der Harn bis ca. p_H 5,5 angesäuert und langsam zum Sieden erhitzt. Dadurch koagulierte das Eiweiß in dicken Flocken. Der kochende Urin wurde rasch in eine in siedendem Wasser stehende Flasche filtriert. Filter und Trichter waren unmittelbar vorher in siedendem Wasser erwärmt worden. Das klare Filtrat trübte sich beim Abkühlen bei 80°. Erneutes Erwärmen hob diese Trübung wieder auf. Das reversible Trübungsphänomen trat noch deutlicher zutage, wenn dem siedenden Harn heiße Sulfosalicylsäure zugegeben wurde. Das von *Magnus-Levy* empfohlene Verdünnen des Harns mit physiologischer Kochsalzlösung und Ansäuern mit Sulfosalicylsäure erwies sich im vorliegenden Fall als nicht geeignet, da neben dem B.J.E. ein Vielfaches an Serumeiweiß vorhanden war. Eine Aufhellung der Trübung konnte hier beim Kochen nicht sicher festgestellt werden. Die Ausscheidung von B.J.E. war, wie mit der gleichen Methode festgestellt wurde, im Verlaufe der Erkrankung starken Schwankungen unter-

worfen (*Mills* und *Pritchard*, *Hallay* und *Odor*). Ueber längere Zeit konnte überhaupt kein B.J.E. mehr nachgewiesen werden. Es trat erst subfinal wieder in Erscheinung.

Ueber die Entstehung des Serumeiweißes. Die Ansicht, daß Serumeiweiß im Knochenmark gebildet wird, ist durch das Vorkommen von exzessiver Hyperproteinämie beim m.M., bei leukämischer und aleukämischer Myelose, sowie durch den Nachweis von kristallisiertem B.J.E. in Myelomknoten (*Abrikosoff*) genügend gestützt, da die Verwandtschaft von B.J.E. zu normalem Serumeiweiß in chemischer und genetischer Beziehung von *Lang* und *Meyler* gezeigt worden ist. Die Theorie der Entstehung des Serumeiweißes wird vor allem von *Magnus-Levy* verfochten. Dieser nimmt an, daß dort alles Eiweiß, Albumine und Globuline gebildet werden. Für die Globuline scheint das bewiesen, nicht aber für die Albumine. Es ist nämlich trotz der häufig ausgeführten Serumeiweißbestimmungen bei Myelomkranken noch nie eine Albuminvermehrung oder gar eine durch Albumine bedingte Hyperproteinämie beobachtet worden. Entstünden die Albumine auch im Knochenmark, so wäre nicht einzusehen, warum beim m.M. nicht auch einmal eine Albuminvermehrung auftritt, so gut wie es eine Vermehrung aller drei Globulinarten gibt.

Der Zusammenhang der Aenderungen der Albuminfraktion mit Organveränderungen ist bis jetzt unklar. Die Beurteilung ist erschwert, weil die krankhaften Vermehrungen und Verminderungen nicht sehr groß sind, und ihnen schon die physiologischen Schwankungen nahe kommen. Experiment und klinische Erfahrung sprechen für Beziehungen zwischen Bluteiweißkörpern, speziell Albuminen und Leber. Aufklärend haben hier vor allem die Untersuchungen über die modifizierte Takata-Reaktion gewirkt. Die Takataprobe orientiert rasch und zuverlässig darüber, ob im Blut eine relative Albuminverminderung stattgefunden hat und der Albumin-Globulin-Quotient kleiner als 1 geworden ist. Sie ist vorübergehend positiv bei Infektionen und bleibend stark vor allem bei Leberzirrhose, akuter Leberatrophie und Pfortaderthrombose. Experimentell konnte sie durch Anlegen einer Eckschen Fistel oder durch Pfortaderunterbindung provoziert werden, während bei umgekehrter Eckscher Fistel, wo alles Blut der untern Körperhälfte durch die Leber strömt, dies nicht gelungen ist (*Jürgens*). Die Erfahrungen der Klinik sind entsprechend: Bei allen Leberaffektionen, bei denen keine Behinderung des Pfortaderkreislaufes besteht (Hepatitis serosa, Stauungsleber, Tumormetastasen), bleibt die Takata-Reaktion negativ, d. h. es fehlt die Verminderung des Serumalbumins. Auf Beziehungen zwischen Leber und Serumalbumin weisen weiter folgende Beobachtungen hin: *Feley* konnte

bei ausgedehntem Leberschaden stets eine Verminderung des Serumalbumins und Inversion des Albumin-Globulin-Quotienten feststellen. Des weitern fand *Kaunitz* bei Vergiftung der Leber mit Allylformiat das Serumalbumin stets vermindert. Bei der Heilung glich sich der Albumingehalt wieder aus. Derselbe Autor stellte mit Hilfe von ultravioletten Strahlen qualitative Veränderungen des Serumalbumins bei seröser Hepatitis fest. Auch die Tatsache gehört hierher, daß das Blut des Neugeborenen, entsprechend der Funktion der Leber als Blutbildungsstätte im Embryonalleben einen sehr hohen Albumingehalt aufweist (bis 90% des Gesamteiweißes); der Albumin-Globulin-Quotient des mütterlichen Blutes ist viel niedriger (*Schiff* und *Roser*, *Akamatsu* und *Baer*).

Die Herabsetzung der Albuminfraktion, wie sie in einigen Fällen von m.M. beobachtet wurde, hat man bisher wenig beachtet, trotzdem der absolute Wert bis auf 0,4 g% sinken kann. Eine entsprechende Globulinzunahme fehlt. Als Hauptursache für diese Hypalbuminämie kann wohl die regelmäßige Kachexie gelten. Sie dürfte wohl auch für die Hypalbuminämie bei andern Krankheiten (Phthise, Karzinom) wesentlich sein. Analog dem Albuminanstieg bei Heilung von Phthisen (*Starlinger* und *Winands*) ist der Anstieg des Albumins in einem Falle von m.M. bei Besserung der Kachexie (*Carnot*, *Bénard*, *Caroli*, *Kayser*). Als weitere Ursache für Albuminverminderung ist der Eiweißverlust im Urin anzuführen. *Magnus-Levy* berichtet über Fälle, bei denen neben B.J.E. nur Albumin ausgeschieden wurde. Die Albuminproduktion ist ja beim m.M. nicht gesteigert; ein Verlust kann also schwer ersetzt werden.

Das Gesamteiweiß ist nur bei wenigen Krankheiten in stärkerem Maße verändert. Hypoproteinämie charakterisiert manche Nierenerkrankung, wohl als Ausdruck der Eiweißverluste im Harn und der Blutflüssigkeitsvermehrung infolge Wasserretention. Hyperproteinämie wird außer beim m.M. bei leukämischer und aleukämischer Myelose (*Gros*, *Keilhack*), bei Sepsis (*Starlinger* und *Winands*) und bei Kala-Azar beobachtet. Bei allen übrigen Krankheiten bleibt trotz starker Verschiebungen in einzelnen Fraktionen das Gesamteiweiß fast unverändert. Es liegt nahe, hier an einen Regulationsmechanismus zu denken, der am ehesten dem Knochenmark zuzuschreiben ist. Bei Systemerkrankungen des Knochenmarks funktioniert dieser Mechanismus nicht mehr und es tritt Hyperproteinämie auf. Diese bleibt aus, wenn viel B.J.E. produziert und in großer Menge ausgeschieden wird (*Freund* und *Magnus-Levy*). Tatsächlich gehen beim m.M. gerade die massivsten B.J.E.-Ausscheidungen mit normalem Serumeiweißspiegel einher. Beim Sinken der Menge des ausgeschiedenen B.J.E. im Verlaufe der Erkrankung haben *Carnot*, *Bénard*, *Caroli* und *Kayser* ein paral-

leles Ansteigen des Gesamteiweißes gefunden. Grundsätzlich ist aber diese starke B.J.-Proteinurie gleich zu werten wie die Hyperproteinämie, beide als Ausdruck der regellosen Eiweißproduktion durch das geschädigte Knochenmark.

Die Takata-Reaktion beim m. M. Der positive Ausfall der Takata-Reaktion in vielen Fällen von m.M. hat Anstoß gegeben, gerade von dieser Seite her den noch unsicheren Entstehungsmechanismus der Takata-Flockung aufzuklären. In unserem Falle trat schon im unverdünnten Serum und bis zur Verdünnung 1:1024 Flockung auf. Der autoptische Leberbefund (leichte Stauung, fleckförmige grob- und feintropfige Verfettung) war keine Erklärung für den stark positiven Ausfall. Auch klinisch vermißte man Zeichen von Leberschädigung. Auch *Gros, Fleischhacker* und *Klima, Noothoven van Goor, Jeghers* haben beim m.M. sowie bei Leukämie eine positive Takata-Reaktion ohne Leberschaden gefunden. Die Behauptung, daß positive Takata-Flockung von extrahepatischen Vorgängen ganz unabhängig sei, kann deshalb nicht uneingeschränkt gelten. Es waren in erster Linie *Staub* und *Jezler*, welche die Ursache der Takata-Flockung in einer Dysfunktion der Leber sahen. *Jürgens* hat dafür einleuchtende experimentelle Belege erbracht (siehe oben). Aber man könnte seinen Versuchen auch eine andere Deutung geben. Nimmt man nämlich an, daß die Leber Bildungsort der Albumine ist, so brauchte nicht ein Stoffwechselschaden der Leber bei den Tieren mit Eckscher Fistel die positive Reaktion hervorzurufen, sondern lediglich der Umstand, daß das Pfortaderblut nicht in die Leber gelangt, analog den Verhältnissen bei Leberzirrhose und Pfortaderthrombose. Wesentlich ist also die Inversion des Albumin-Globulin-Quotienten. Diese kann auch unabhängig von Leberkrankheiten eintreten, wenn z. B. wie beim m.M. zu viel Globuline produziert werden.

Nach unseren Beobachtungen kann die Takata-Reaktion nicht als leberspezifisch aufgefaßt werden. Sie ist nur ein Indikator dafür, daß im Serum eine relative Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen stattgefunden hat. Dadurch wird der Wert der Takata-Reaktion in der Diagnostik der Leberkrankheiten nicht vermindert, da die seltenen extrahepatischen Affektionen leicht abgetrennt werden können. Immerhin muß man bei positiver Takata-Reaktion außer an Leberkrankheiten auch an diese Ursachen denken.

Zusammenfassung

1. Bericht über einen Fall von multiplem Myelom, der trotz wenig typischer klinischer Symptome mit Hilfe der Untersuchungen des Sternalpunktates und des Blutes einwandfrei diagnostiziert werden konnte.

2. Es konnten einige ungewöhnliche Befunde erhoben werden. Im Serum starke Vermehrung des Pseudoglobulins I, stark positive Takata-Reaktion ohne Leberschaden und Eigenhemmung bei der Wassermannschen Reaktion. Im Urin konnte Bence-Jones Eiweiß erst nach Trennung von gewöhnlichem Eiweiß nachgewiesen werden. Für die beobachtete Querschnittsläsion des Rückenmarks fand sich keine autoptisch feststellbare Ursache.

3. Die Angaben über die Bildungsorte des Serum-Eiweißes werden besprochen. Die Globuline entstehen sicher im Knochenmark, während die Bildung der Albumine am ehesten in die Leber verlegt wird. Der Gesamteiweißspiegel wird vom Knochenmark aus reguliert. Beim mult. Myelom kommen neben quantitativen Störungen auch qualitative vor.

4. Der beim m.M. beobachtete positive Ausfall der Takata-Reaktion führt zum Schluß, daß sie nicht spezifisch für Leberkrankheiten, sondern als Indikator für ein Sinken des Albumin-Globulin-Quotienten unter 1 zu werten ist.

Abrikosoff: cit. bei *Magnus-Levy* VII, l. c. — *Albers:* Z. klin. Med. **132,** 807 (1937). — *Akamatsu* und *Baer:* cit. bei *Spiegel-Adolf,* l. c. — *Bauer:* Med. Klin. **1935** (21), 679. — *Bing:* Bibl. Laeg. (Dän.) **127, 368**; Acta med. scand. (Schwd.) **88, 492.** — *Carnot, Bénard, Caroli, Kayser:* Bull. Soc. méd. Hôp. Par. **6,** 206 (1937). — *Curtze:* Fol. haemat. (D.) **60,** 1 (1938). — *Ehrich:* Z. klin. Med. **121,** 399 (1932). — *Decastello:* Z. klin. Med. **67,** 319 (1909). — *Fahr* und *Kerkhof:* Amer. J. Physiol. **116,** 46 (1936). — *Feley:* J. amer. med. Assoc. **106,** 245 (1936). — *Fleischhacker* und *Klima:* Fol. haemat. (D.) **56,** 1 (1937). — *Glaß:* Bull. Acad. Polon. scienc. lettres **1935,** 765; Klin. Wschr. **1936,** 1489. — *Gros:* Dtsch. Arch. klin. Med. **177,** 461 (1937). — *Hallay* und *Odor:* Z. Klin. Med. **120,** 321 (1932). — *Howe:* J. biol. Chem. (Am.) **49** (1921). — *Jeghers:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **22,** 425 (1937). — *Jersild:* Z. klin. Med. **130,** 670 (1936). — *Jezler:* Z. Klin. Med. **114,** 739 (1930). — *Jores* und *Bruns:* Fol. haemat. (D.) **55,** 227 (1936). — *Jürgens:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178,** 260 (1935). — *Kaunitz:* Klin. Wschr. **1935,** 1519; **1935,** 1349. — *Keilhack:* Fol. haemat. (D.) **55,** 406 (1936). — *Lang:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178,** 372 (1935). — *Magnus-Levy:* Z. Klin. Med. **116,** 510 (1931); **117,** 664 (1931); **119,** 307 (1932); **120,** 313 (1932); **121,** 533 (1932); **126,** 62 (1933); Dtsch. Arch. klin. Med. **179,** 188 (1936); Z. physiol. Chem. **243,** 173 (1936). — *Magnus-Levy* und *Freund:* Z. klin. Med. **121,** 1 (1932). — *Mainzer:* Z. Klin. Med. **119,** 363 (1932). — *Markoff:* Dtsch. Arch. klin. Med. **179,** 113 (1936). — *Meyler:* Arch. int. Med. (Am.) **57,** 708 (1936). — *Mills* und *Pritchard:* Arch. int. Med. (Am.) **60,** 1069 (1937). — *Nägeli:* Blutkrankheiten, Springer, Berlin 1931. — *Noothoven van Goor:* Z. Klin. Med. **134,** 393 (1938). — *Rohr* und *Hegglin:* Dtsch. Arch. klin. Med. **179,** 61 (1936). — *Schiff* und *Roser:* cit. bei *Spiegel-Adolf* l. c. — *Schulten:* Sternalpunktion, G. Thieme, Leipzig 1937; Münch. med. Wschr. **1936,** 642. — *Skouge:* Münch. med. Wschr. **1936,** 1382. — *Spiegel-Adolf:* Globuline, Steinkopff, Dresden 1930. — *Spiller* und *Revetas:* Dtsch. med. Wschr. **33,** 1305 (1935). — *Starlinger* und *Winands:* Z. exper. Med. **60,** 138 (1928). — *Staub* und *Jezler:* Klin. Wschr. **1935,** 1352. — *Vuilleumier:* Diss. Lausanne 1937. — *Zadek* und *Lichtenstern:* Fol. haemat. (D.) **47,** 416 (1932).